UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1943-1944. N° 341

DU DOSAGE DE LA MORPHINE

Méthode par l'iodomercurate de potassium

THÈSE

24 MARS 1945

présentée et soutenue publiquement le 1944

devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université (Mention Pharmacie)

par

Guy VAN MOORLEGHEM

Pharmacien

Diplômé de Microbiologie et Parasitologie

Ex-préparateur à l'École de Médecine et de Pharmacie de Grenoble

Examinateurs de la Thèse : MM. C. LAPP, Professeur, Président
A. GUILLAUME, Professeur
P. CORDIER, Professeur
Juges

IMPRIMERIE GÉNÉRALE
JEAN DE BUSSAC
2, COURS SABLON, 2
CLERMONT-FERRAND

1944/54

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1943-1944. N° 841

DU DOSAGE DE LA MORPHINE

Méthode par l'iodomercurate de potassium

THÈSE

24 MARS 1945

présentée et soutenue publiquement le 1944
devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

par

Guy VAN MOORLEGHEM
Pharmacien
Diplômé de Microbiologie et Parasitologie
Ex-préparateur à l'École de Médecine et de Pharmacie de Grenoble

Examinateurs de la Thèse : MM. C. LAPP, Professeur, Président
A. GUILLAUME, Professeur
P. CORDIER, Professeur
Juges

IMPRIMERIE GÉNÉRALE
JEAN DE BUSSAC
2, COURS SABLON, 2
CLERMONT-FERRAND

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✪, C. ✠
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ✪.
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ✠, ✠, ✪.

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✪, C. ✠.	Bactériologie.
	N.....	Botanique
	VOLMAR, ✻, I. ✪.....	Chimie organique.
	GUILLAUME, O. ✻, ✠, I. ✪, O. ✠	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✪.....	Chimie analytique.
	CORDIER, ✪.....	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✪, O. ✠.....	Matière médicale.
	DUQUENOIS.....	Toxicologie.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY.....	Hygiène.
	N.....	Hydrologie.
	VOLMAR.....	Chimie minérale.
	GUILLAUME.....	Zoologie
	LAPP.....	Physique
	PRÉLOT.....	Législation et Déontologie.
	CORDIER.....	Chimie biologique.
	R. SARTORY.....	Cryptogamie.
	N.....	Pharmacodynamie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻ ✠, I. ✪.....	Chimie pharmaceutique.
	N.....	Chimie et Physique.
	N.....	Histoire naturelle.
	LEDOUX, ✠.....	Bactériologie et Parasitologie

Je dédie ce modeste travail à la mémoire de mon Père et de ma Mère en reconnaissance de tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES LAPP

Professeur de Chimie Analytique et de Toxicologie.
Officier de l'Instruction Publique.

En témoignage de ma vive reconnaissance.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GUILLAUME

Professeur de Pharmacie Galénique et Zoologie Appliquée.
Chevalier de la Légion d'Honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique et Chimie Biologique.

Hommage de profonde gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PHARMACIE
DE STRASBOURG

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE GRENOBLE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études, c'est un devoir pour nous d'exprimer à nos Maîtres nos sentiments de profonde gratitude et respectueuse reconnaissance.

Nous remercions plus particulièrement M. le Professeur LAPP, notre Président de thèse, qui nous a témoigné des preuves d'un incessant dévouement et dont la bienveillance à notre égard n'a d'égale que son érudition.

Notre pensée reconnaissante va aussi à M. le Professeur GUILLAUME et M. le Professeur CORDIER qui ont bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Nous voulons également assurer de notre vive gratitude M. le Professeur LESTRA de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Grenoble pour son précieux concours pendant la durée de ce travail et l'affectueux intérêt qu'il n'a cessé de nous porter pendant le cours de nos études.

INTRODUCTION

L'opium sert de base à d'importants médicaments fort employés encore aujourd'hui.

Le principe actif de l'opium : la morphine, étant le spécifique le plus important de « l'élément douleur » explique l'emploi ininterrompu de cette drogue dans toutes les pharmacopées.

Le désir de simplification dans l'emploi des médicaments a poussé à substituer de la morphine aux préparations opiacées dans bien des applications thérapeutiques. Cependant, la brutalité de l'action due à l'alcaloïde pur, les cas assez fréquents d'idiosyncrasie, et surtout l'effet physiologique nettement différent de tous les constituants de la « drogue » ont conduit les thérapeutes à revenir aux alcaloïdes totaux (Pantopon) et aux formes pharmaceutiques classiques.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de revenir sur le dosage de la morphine dans l'opium.

D'après le nouveau Codex de 1937, les applications de l'opium sont les suivantes :

OPIUM.

Extrait d'Opium :

Emplâtre d'extrait d'opium ; Pâte off. à l'Eucalyptus ; Pâte off. au Lichen ; Pâte off. de Réglisse. Pâte Off. de Réglisse au goudron et au baume de Tolu ; Pilules de chlorure mercurique opiacées ; pilules de Cynoglosse opiacées. Sirop d'espèces pectorales ; Teinture d'opium.

Extrait total d'Opium.

Teinture d'opium : Sirop d'opium ; Sirop Diacode.

Poudre d'Opium : Elix. Parégorique. Laudanum de Sydenham ; Pilules d'iodure mercureux opiacées. Poudre d'Ipécacuanha opiacées.

Le dosage de la morphine dans l'opium et dans la poudre d'opium se fait par traitement à la chaux, *en milieu aqueux* ; précipitation par NH^4Cl en milieu éthéro-alcoolique ; purification par dissolution dans l'alcool méthylique chaud, enfin titrage par HCl N/10 en présence du rouge de méthyle.

L'extrait d'opium provient d'une macération aqueuse.

L'Elixir Parégorique et le Laudanum de Sydenham s'obtiennent à partir de la poudre d'opium titrée par *macération hydroalcoolique* aux titres de 60° et de 30°.

C'est pour tenir compte de cette opération différente que le Codex recommande pour le Laudanum de Sydenham un second dosage de la morphine par la même technique à la chaux.

Il peut paraître surprenant, et au moins inutile, de faire procéder à *deux dosages successifs*, par la même méthode, pour le même médicament, le premier dosage portant sur l'opium de base, l'autre portant sur le médicament examiné ?

C'est qu'en effet l'intervention de la macération hydro-alcoolique fait apparaître une propriété importante de la morphine due soit à son état de combinaison, soit à son état physique, soit enfin à une forme stéréochimique particulière d'être inégalement soluble dans l'eau et dans le mélange hydro-alcoolique, propriété qui, pour des opiums d'origines diverses, se traduit par une notable différence entre les deux types de liquides extraits. C'est pour insister sur cette différence et en tirer les conclusions pratiques qui s'imposent que nous avons divisé notre travail en quatre parties.

Dans la première partie nous étudions, dans le cas particulier du Laudanum de Sydenham, l'intérêt qu'il y a à faire une distinction entre l'opium à morphine totalement soluble dans l'eau et à morphine partiellement soluble.

Dans la seconde partie nous étudions, également dans ce but, une technique de dosage rapide et assez précise

pour le bon contrôle des médicaments par approximations successives.

Dans la troisième partie, nous avons appliqué la technique iodométrique au dosage de la morphine après précipitation en iodomercurate.

Dans la quatrième partie, nous avons amorcé la généralisation du procédé à d'autres préparations contenant des alcaloïdes actifs : extrait de Belladone et extrait de quinquina rouge.

PREMIERE PARTIE

CONTROLE D'UN OPIUM OFFICINAL ET PRÉPARATIONS OPIACÉES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Peu de chapitres de la Pharmacopée sont aussi féconds en recherches, discussions et controverses que celui de l'opium. L'emploi universel de cette drogue dans toutes les pharmacopées du monde, sa grande consommation dans tous les clans de la société en Extrême-Orient le déplacement considérable de capitaux, d'influences politiques qui en découlent, la discussion et la limitation de ses emplois dans les commissions gouvernementales et au Conseil de la Société des Nations, constituent autant de titres de chapitres des plus intéressants pour le pharmacien. En des temps moins difficiles, nous nous serions attachés à développer du point de vue documentaire ces divers chapitres pour en donner un aperçu approximatif. Aujourd'hui, il ne nous est pas permis de faire preuve d'érudition, encore ne citerons-nous dans la partie stric-

tement technique de l'analyse et des dosages dans l'opium déjà très vaste, que les faits en rapport direct avec la technique de dosage que nous préconisons ici *comme méthode de contrôle pour le pharmacien d'officine.*

Rappelons que la morphine, l'alcaloïde le plus important de l'opium, l'est aussi par son action physique et sa toxicité sur l'homme. Il est donc bien naturel de faire du dosage de la morphine le premier test d'appréciation d'un échantillon de la drogue ou d'une forme pharmaceutique dérivée. Cependant, l'emploi de toute la totalité des principes actifs soit dans la drogue (poudre d'opium, pilules d'iodure mercureux opiacées), soit dans les préparations pharmaceutiques (extrait total d'opium, Pantopon) a déplacé le problème tout en le généralisant, comme il l'est dit dans le Codex 1937 (*a*).

La morphine $C^{17}H^{19}NO^3\,H^2O$ découverte par Boyle (XVII^e siècle) isolée et étudiée par Derosme (1803), puis Sertuerner (1816) ; a été dosée par Guillermond (128) ; puis par un grand nombre d'auteurs.

Sa formule fait encore l'objet de discussions particulièrement sur la place à donner au point azoté. Le noyau phénanthrénique paraît être d'une existence certaine ainsi que les fonctions qui y sont liées : phénolique, oxydrique, alcool secondaire.

Trois formes cristallisées ont été découvertes par A. et L. Kœppler. Une forme métastable (F. 197° se transforme par chauffage en forme stable (F. 240 à 218° avec décomposition). Par précipitation dans l'eau, on obtient une forme hydratée à 1 H^2O (déshydratation à 130°). Une autre forme dans certains précipités récents est à 2 H^2O et se forme dans des Ph voisins de 8 à 9.

Solubilité dans l'eau. — Sa solubilité est plus grande à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé :

1 partie se dissout dans 6.800 parties d'eau à 20°,
1 — — — 3.353 — — (Codex),
1 — — — 500 — — à 100°

Dans les solutions tamponnées à Ph 8,7 à 9, le minimum de solubilité correspond à $5{,}2\ 10^{-4}$ mol. gr. par litre.

(a) c. f. pp. 383-385.

Dans les solvants organiques :

1 partie pour 50 parites du mélange (alcool $CHCl^3$ àà ;
1 — — 265 — d'alcool à 90° (à 10°) ;
1 — — 2500 — de $CHCl^3$.

Dans les lessives alcalines, la morphine est soluble par son groupe phénolique qui donne des morphinates. Ceux-ci sont jaunes.

Solubilité en solution N/10	KOH	2,78 gr.
	NaOH	3,33
	$Ca(OH)^2$	1
	$NH^4(OH)$	0,2

La drogue contient dès le début sa teneur définitive en morphine d'après les recherches de Millant, puis de Goris et Vischuide. On admet en général qu'elle existe dans la drogue à l'état de méconate et de sulfate.

La découverte d'états physiques nombreux permet de comprendre les différences de solubilité de la morphine soit dans l'eau, soit par l'action des alcalins ($Ca(OH)^2$) constatées par les auteurs.

Les alcaloïdes dérivés du noyau phénanthrénique, existant naturellement dans l'opium : la morphine, la codéine et la thébaïne ont donné soit par leurs combinaisons, soit par leurs modifications par des réactifs, de nombreux dérivés de propriétés thérapeutiques différentes : rappelons l'apomorphine, la dioxymorphine, l'éther, benzyl, diacétylmorphine, la dihydromorphine ; enfin beaucoup d'autres dérivés connus chimiquement mais non employés en thérapeutique et ayant fait l'objet de synthèses partielles.

Citons enfin pour mémoire les autres alcaloïdes de l'opium rangés dans le groupe de la Papavérine (Merck 1848) avec comme principaux la Laudanosine (Hesse), la Laudanine (Hesse 1807), etc. Ceux du groupe de la Narcotine (Derosne 1803) avec la Narcéine (Pelletier 1832), etc...

Nous ne pouvons entreprendre ici l'étude détaillée des méthodes de dosage de la morphine. Rappelons les travaux de Collard qui a fait l'étude comparative des techniques employées aujourd'hui. Voici un court aperçu de ces techniques :

I. — Procédés a la chaux.

A) Par Pesée :

Pharmacopée Française :

Pesée après dessication à plus de 100°.

Pharmacopée Espagnole :

Procédé un peu plus compliqué parce que exigeant un chauffage de 2 heures, entre 50 et 60°. Le dosage final est effectué à une température ne dépassant pas 95°.

B) Par Volumétrie :

Pharmacopée Britannique :

La morphine est pesée anhydre après dessication à 110°. Le titre de la morphine est ensuite vérifié volumétriquement par SO^4H^2 N/10 avec le papier bleu de tournesol comme indicateur.

Pharmacopée Néerlandaise :

Volumétrie en retour à l'hématoxyline en solution alcoolique à 1 %.

II. — Procédés a l'eau. — (Souvent improprement appelés « procédés à l'ammoniaque »).

A) Par Pesée :

Pharmacopée Belge, Pharmacopée Russe, Pharmacopée Hongroise :

L'estimation finale se fait par pesée après dessication de la morphine à 100°.

B) Par Volumétrie :

Pharmacopée Helvétique :

La morphine en dissolution dans l'éther acétique est titrée par volumétrie en retour à l'iodéosine.

Pharmacopée Allemande :

Ressemble beaucoup au précédent.

Bonhoure a fait une description comparative des méthodes de dosage employées dans les Pharmacopées Française, Britannique, Belge, Helvétique et Allemande. Suit une étude critique des qualités et défauts de ces méthodes qui se ramènent essentiellement à deux groupes :

Dans le premier l'extraction de la morphine se fait en milieu alcalin par la chaux $Ca(OH)^2$;

Dans le second, l'extraction se fait par l'eau.

On se trouve donc en présence des deux techniques dont nous voulons essentiellement nous occuper : l'extraction calcique et l'extraction aqueuse. Or, il n'est pas douteux que bon nombre d'opiums contiennent de la morphine insoluble dans l'eau, mais soluble en milieu alcalin, donc ces deux groupes de méthodes ne peuvent donner le même titre.

Bonhoure a présenté en outre une étude critique de la technique de la Pharmacopée Française.

Collard, Barthe et Dufilho estiment que le dosage est correct.

Magendie estime que le chlorhydrate d'ammoniaque ne précipite pas la totalité de la morphine et avance un chiffre d'erreur énorme : 1/5 à 1/4 de morphine réellement supérieur au titre prouvé par le dosage.

Pour se faire une opinion entre ces conclusions si contradictoires, Bonhoure a procédé, après Leclère, à plusieurs séries d'extractions sur le même échantillon initial. Il arrive à cette conclusion importante que « l'application du procédé du Codex comporte une erreur systématique égale en moyenne à 50 milligrammes, par défaut ».

Cet écart est dû bien certainement à la solubilité de la morphine malgré la présence du chlorhydrate d'ammoniaque.

Il en résulte que cette erreur absolue par défaut est d'autant plus lourde de conséquences que la prise d'essai est plus faible. La précision de la mesure (ou erreur relative) est alors d'autant plus faible.

Cette importante observation explique les écarts observés par les différents auteurs. La correction est d'ailleurs facile : dans la technique du dosage et en respectant rigoureusement les quantités de liquides mises en jeu, il suffira d'ajouter 50 milligrammes au résultat, but du dosage, avant de calculer le titre d'après la prise d'essai.

CHAPITRE DEUXIEME

LES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES DÉRIVÉES DE L'OPIUM

D'après le Codex, les préparations galéniques dérivées de l'opium se classent en deux catégories :

1° A partir de l'opium, on effectue d'abord la préparation de l'extrait qui est un *extrait aqueux*.

L'extrait lui-même sert à préparer : Emplâtre d'ext. d'opium ; pâte offic. à l'Eucalyptus ; pâte off. au Lichen ; pâte off. de Réglisse, de réglisse au goudron et au baume de Tolu ; pilules de Chlorure mercureux opiacées ; pilules de Cynoglosse opiacées ; sirop d'Espèces pectorales ; teinture d'opium.

2° A partir de l'opium on fait la poudre que l'on emploie directement :

traitée par l'*alcool* à 60° (Elixir Parégorique) ;
traitée par l'*alcool* à 30° (Laudanum de Sydenham).

Or, pour standardisation et contrôle des titres en opium de ces diverses préparations, le Codex propose les opérations suivantes :

OPIUM.

Dosage par l'extrait calcique :

Extrait aqueux d'opium :

Dosage par l'extrait calcique ; ajustage par extrait de chiendent.

Extrait total : *par l'eau*, Dosage par précipitation par CO^3K^2 ; *par* $CHCl^3$, Dosage par précipitation par CO^3K^2 ; ajuster par extrait de titre inférieur ou de lactose.

— Laudanum de Sydenham, Dosage par extrait calcique.

Le dosage par l'extrait calcique, en y ajoutant la correction de Bonhoure, reste donc et à juste titre le test de contrôle de tous les médicaments opiacés (nous laissons de côté l'Elixir Parégorique en raison de son faible titre).

Il serait bon cependant, pour prévoir à l'avance le titre d'une préparation très active comme le Laudanum de tenir compte du changement de solubilité de la morphine dans l'eau et dans les solutés alcooliques.

Les exigences du Codex au sujet de l'Opium officinal sont les suivantes :

« Desséché à 60°, il doit renfermer au minimum 10 % de morphine et fournir environ 42 % d'extrait aqueux. Celui-ci devra renfermer la totalité de la morphine, c'est-à-dire 20 % au minimum. »

Un opium n'est officinal que s'il satisfait à la fois aux deux conditions :

1° Titre de 10 % en morphine ;

2° Solubilité intégrale de la morphine dans l'eau (puisque la totalité de la morphine doit passer dans l'extrait).

MM. Debourdeaux et Pancier laissent à penser par leurs travaux que jamais un opium ne peut céder à l'eau la totalité de sa morphine.

Au contraire, si, dans certains opiums, la morphine totale se retrouve intégralement dans l'extrait, le Codex, à juste titre, devrait rejeter certains opiums contenant de la morphine insoluble dans l'eau, pour n'admettre que ceux qui se prêtent aux préparations galéniques, conformément aux formules inscrites dans la Pharmacopée Française, du fait de la solubilité totale de leur morphine dans l'eau.

A ce propos, la littérature est très riche et les nombreux travaux effectués à ce sujet montrent que la recommandation du Codex doit être bien moins une exigence que l'expression d'une valeur moyenne.

Guigues, Pancier, Debourdeaux, Collard, Dott, Farr et Wright, André et Leulier ont montré que :

1° Les opiums titrent en général de 12 à 14 % de morphine totale ; 16 % de cette quantité (soit un peu moins de 1 % de la morphine totale) restent dans les marcs ;

2° Le rendement en extrait aqueux peut passer de 42 % (Codex) à 50 %.

De telles variations expliquent donc la nécessité d'un dosage primitif puis d'un dosage de contrôle, ainsi qu'il est prescrit pour les préparations riches en opium comme le Laudanum de Sydenham.

Le dosage de la morphine par le procédé à la chaux ne permet pas de faire la discrimination entre la morphine soluble et la morphine insoluble, puisqu'il fait intervenir une réaction chimique. Or, l'opium, riche en morphine totale, mais partiellement soluble dans l'eau, doit être réservé à l'extraction des alcaloïdes totaux ; au contraire, l'opium à morphine totalement soluble dans l'eau devra être réservé aux préparations galéniques.

Etant donné la rareté et le prix élevé de la drogue, cette discrimination *a priori* entre les opiums nous paraît nécessaire. D'autant plus que la proposition du Codex est catégorique : l'extrait aqueux d'opium doit renfermer la totalité de la morphine.

Un tel opium est-il un mythe ou bien peut-on trouver dans le commerce un opium qui soit rigoureusement officinal dans le sens absolu du Codex ? Ou bien cette variété n'est-elle qu'une rareté digne des collections ?

Il est bien clair que toute préparation galénique faite à partir de n'importe quel opium restera correcte si elle est soumise aux dosage et ajustage prescrits. Seulement, le pharmacien ou le droguiste fabricant de produits galéniques fera des préparations opiacées *officinales* avec un opium *non officinal*.

Il faudrait alors dire plus exactement :

Un opium titrant par le procédé à la chaux 10 % de morphine totale dont la solubilité dans l'eau est ignorée, fournira des préparations galéniques de titre variable.

Au contraire, un opium officinal titrant 10 % de morphine soluble dans l'eau fournira directement, et sans dosage postérieur, des préparations de titre correct.

Existe-t-il des opiums à morphine intégralement soluble dans l'eau ? Ils sont difficiles à trouver dans le commerce, mais ils existent. Le gouvernement turc qui a monopolisé le commerce des stupéfiants, livre des caisses d'origine de 80 kgs de pains d'opium de 500 gr. répondant sensiblement aux exigences du Codex.

Nous avons eu en mains cet opium qui a les caractères suivants :

Humidité	20 %
Titre en morphine par le procédé de la Pharmacopée française	11 %

Cet opium desséché à 60° fournit 47,5 % d'un extrait dont le titre en morphine est de 21 % (le titre théorique de morphine devrait être de 23 %, la morphine étant intégralement soluble).

Si, d'une part, on tient compte du fait qu'une partie de la morphine imbibe le marc, et, d'autre part, que le rendement en extrait n'est pas théorique du fait des manipulations, on peut conclure qu'il existe des opiums officinaux à morphine pratiquement intégralement soluble dans l'eau.

Ce premier point capital établi, nous allons examiner, d'abord quels essais nous paraissent propres à identifier l'opium officinal (les essais du Codex étant insuffisants) ensuite quelle formule nous paraît convenir à la préparation du Laudanum de Sydenham.

ESSAIS

Nous avons procédé aux essais suivants :

A 7 gr. 50 d'opium desséché à 60° et pulvérisé, ajouter 75 gr. d'eau distillée. Laisser macérer douze heures en agitant fréquemment. Décanter et mettre de côté le macéré.

Au marc, ajouter 75 gr. d'eau, laisser macérer douze heures, décanter, ajouter le liquide au produit de la première macération.

Faire avec le marc et 75 cm³ d'eau une troisième macération dans les mêmes conditions. Ajouter aux autres liquides et filtrer.

Concentrer au bain-marie bouillant en consistance d'extrait mou les liquides provenant des trois macérations.

Continuer le dosage comme il est dit à l'article extrait d'opium (Codex 1908, p. 280).

Le titre en morphine obtenu doit être sensiblement égal à celui qu'on obtient à partir de l'opium brut par le procédé à la chaux tel qu'il est défini au Codex 1908.

En fait, nous avons obtenu par ce procédé un titre de 10,8 % au lieu de 11 % par le procédé de la Pharmacopée française.

Dans ces conditions, l'essai actuel du Codex renseigne sur le titre en morphine totale, l'essai que nous proposons permet de vérifier que cette morphine est intégralement soluble dans l'eau.

On ne peut supprimer aucun de ces deux dosages puisque seul le premier permet de préparer de la poudre d'opium officinale (et par conséquent la poudre de Dover), le deuxième seul permet de fixer la formule des préparations opiacées (laudanum de Sydenham, élixir parégorique).

En maintenant le seul dosage actuellement officinal, on risque d'avoir des opiums à morphine insoluble dans l'eau donnant des préparations de titre imprévisible.

En substituant à ce dosage celui que nous proposons, on risquerait, toujours dans le cas de morphine insoluble dans l'eau, d'avoir des poudres d'opium de titre inconnu et trop élevé en morphine totale.

Il nous paraît superflu d'insister sur la nécessité de ces deux dosages concomitants.

FORMULE DU LAUDANUM DE SYDENHAM

Etant en possession d'un opium véritablement officinal, le pharmacien peut préparer sa poudre d'opium et de là procéder à la confection du laudanum de Sydenham en utilisant la formule suivante :

Poudre d'opium	100 gr.
Safran incisé	50 —
Essence de cannelle	1 —
Essence de girofle	1 —
Alcool à 30°	928 —

En effet, 100 gr. d'opium donnent 45 % environ de produits solubles, le safran donne 25 gr. de produits so-

lubles, les essences sont solubles, la quantité théorique de liquide obtenu est donc de :

Alcool	928 gr.
Produits solubles de l'opium . . .	45 —
Produits solubles du safran	25 —
Essences	2 —
Total	1.000 gr.

Partant d'une poudre d'opium officinal à 10 % de morphine soluble dans l'eau, on doit obtenir par ce procédé, directement, sans nécessité de dosage final, un laudanum officinal.

Nous avons vérifié le fait en utilisant la formule ci-dessus et avons obtenu un laudanum titrant : 1,01 % de morphine.

Certains auteurs ont prétendu que le safran appauvrissait le laudanum en morphine. Le fait est peu vraisemblable d'après le résultat que nous venons de donner.

Pour contrôler, nous avons fait :

1° Une macération de 2 kgs de poudre d'opium dans 188 kgs 560 d'alcool à 30°.

Après dix jours, nous avons prélevé 60 gr. de liquide sur lequel un dosage de morphine a donné 1,02 %.

2°, A cette première macération, nous avons ajouté 1 kg. de safran, 40 gr. d'essences.

Après dix jours de macération, un prélèvement de 60 gr. donne au dosage un titre de 1,01 % en morphine.

L'écart négligeable entre les deux chiffres peut du reste s'expliquer par les erreurs normales d'analyse ou par la dilution apportée par l'extraction des principes solubles du safran.

Par conséquent, le safran n'a aucune influence sur l'insolubilisation de la morphine.

Pour 20 kgs de laudanum à obtenir on a, en réalité, après expression et filtration, un rendement de 18 kgs 250.

Soit une perte de : 1 kg 750.

Remarque : Extrait d'opium.

Une observation s'impose au sujet de cet extrait ; il se dessèche à l'air et par conséquent augmente de titre. Il paraîtrait donc plus rationnel de substituer un extrait *sec* d'opium à l'extrait ferme actuel, le titre de 20 % en morphine étant obtenu par addition de lactose.

DEUXIEME PARTIE

DOSAGES PAR L'IODOMERCURATE DE POTASSIUM EN SOLUTION NEUTRE DILUÉE

(Méthode par approximations successives)

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LA PRÉCIPITATION

APPLICATION DE LA MÉTHODE DE DOSAGE LIMITE.

On peut employer pour des dosages approchés la *méthode limite* qui consiste à faire entrer le corps cherché en *combinaison définie* avec un réactif approprié pris en quantité juste suffisante. Si le résultat de la combinaison est un précipité, la sédimentation naturelle, la filtration ou la centrifugation permettront de contrôler que la liqueur transparente ne précipite pas par l'un ou l'autre des corps à doser ou des réactifs précipitants.

Cette méthode tout à fait générale a été mise en jeu par Marty pour le contrôle du sulfate de potassium dans le vin. Il suffit de reconnaître que dans le vin « marchand », le sulfate de potassium n'excède pas 2 gr. par litre. Elle a été employée avec d'autres réactifs par Dulière pour l'extrait fluide de quinquina et par Debreuille pour bon nombre de préparations galéniques contenant des alcaloïdes.

Avant d'exposer les techniques employées avant, nous signalerons les avantages et les inconvénients de la *méthode limite.*

Tout d'abord, le précipité est doublement important : il élimine le corps cherché : il sert ensuite de contrôle pour la présence ou l'absence du corps dans la solution filtrée. Il est donc de toute première importance que le précipité soit *aussi peu soluble que possible*. S'il reste en solution une partie importante du corps cherché alors même qu'il serait inclus dans un complexe, le dosage est faussé — d'autant plus que le volume de liquide est plus grand et l'erreur dépendant de ce volume est variable avec lui.

Il est donc recommandable quelle que soit la faible solubilité de la combinaison choisie, d'opérer dans un volume total de solution fixé afin de pouvoir tenir compte s'il y a lieu de la correction de solubilité du précipité.

De même l'appréciation de la précipitation totale en recherchant l'excès du corps ou l'excès du réactif précipitant est sous la dépendance directe de la solubilité du précipité, ici encore la correction du volume de liqueur peut permettre de se faire une idée de la correction à apporter aux dosages.

Le réactif de Mayer est d'un emploi classique pour la précipitation des alcaloïdes ; rappelons que ce réactif est à base d'iodomercurates alcalins. La réaction

$$HgCL^2 + 4\ KI = Hg\ I^4K^2 + 2\ KCl$$

donne une solution limpide du complexe iodomercurate de potassium stable dans tous les milieux.

Le réactif de Nessler en milieu basique fort ;
— — Mayer en milieu neutre ;
— — Tanret en milieu acétique ;
— — Brucke en milieu chlorhydrique.

sont les réactifs bien connus dérivés de ce complexe.

Le réactif de Mayer est un bon réactif des alcaloïdes ; cependant, il ne les précipite quantitativement pas tous. Il ne précipite pas les albumines.

Le réactif de Tanret précipite les albumines mais ne précipite pas non plus tous les alcaloïdes. Il précipite bien la strychnine).

Le réactif de Mayer que nous avons choisi est pris dans la composition indiquée au Codex 1937, page 390, tome I. Nous avons choisi cette composition parce qu'elle nous a donné les précipitations les plus nettes.

La solubilité des iodomercurates d'alcaloïdes dans l'eau est extrêmement faible, cependant Franjon et Blanc (sur les travaux desquels nous reviendrons plus loin) ont trouvé que l'acide chlorhydrique et surtout l'acide iodhydrique dissolvent ces complexes « fortement à chaud et faiblement à froid ». Dans la solution neutre, cette très faible solubilité permet d'obtenir un précipité même en solution étendue ; même en présence d'impuretés ; dans une solution faiblement alcoolique de préférence, l'alcool faible diminuant la solubilité des iodomercurates. Cependant la composition du complexe iodomercurique n'est pas constante, ce qui est un inconvénient grave pour notre méthode : le degré alcoolique, la réaction alcaline ou acide du milieu, la présence de substances étrangères modifie grandement *la composition du complexe alcaloïdique*. Comme le fait fort justement observer Debreuille dans sa thèse, la méthode limite peut être utilisable *à condition que l'on opère sur les mêmes substances et dans les mêmes conditions.*

S'il s'agit de recherches portant sur des drogues inconnues, des alcaloïdes nouveaux, avec des techniques d'extraction différentes, on conçoit que la *méthode limite* ne soit pas sans reproche. S'il s'agit, au contraire, de méthodes de préparation de médicaments qui, par définition, doivent être fixes, bien constantes et donner des produits toujours identiques à eux-mêmes, la méthode limite peut être parfaitement utilisable et même avantageuse en raison de la technique facile, rapide et assez générale.

A ces conditions donc que nous venons de préciser : dans des produits identiquement préparés, dans le même milieu, dans les mêmes conditions de température, de réaction, de degré alcoolique, il est possible d'établir empiriquement des coefficients moyens de précipitation qui représenteront le rapport entre le nombre de centimètres cubes de solution d'iodomercurate concentré ou dilué selon les circonstances et le poids d'alcaloïde contenu dans 1 cc de la prise d'essai.

D'après Debreuille ces *coefficients moyens* de précipitation établis dans des conditions bien déterminées ne peuvent être valables que si l'on réalise rigoureusement les mêmes conditions dans les dosages. Si, par définition

de ces coefficients, la dose d'alcaloïde vient à être changée dans de fortes proportions : du simple au demi ou au tiers par exemple, les conditions de précipitation étant changées dans ce qu'elles ont d'essentiel — à savoir l'alcaloïde — le coefficient moyen de précipitation n'est plus exact. Sa validité est donc limitée en théorie, au titre exact normal, des préparations. En fait, pour de petits écarts — de l'ordre de quelques dixièmes, — le coefficient moyen peut rester valable.

Il ressort donc essentiellement de cette discussion, que la méthode limite peut servir à affirmer qu'une préparation est CODEX ou NON CODEX. Elle peut donner des indications sur la concentration du principe actif, en plus ou en moins de la dose normale ; elle ne peut constituer un dosage précis. A la rigueur, on peut s'en servir pour un ajustage ; pour ramener par exemple une préparation trop riche au titre préconisé par le Codex, mais à condition d'opérer avec prudence et de ne pas demander à la technique limite plus qu'elle ne peut donner en sécurité et en précision.

Au cas où la préparation est d'un titre trop faible il sera possible de se faire une idée de ce titre en recherchant par la dilution du réactif des conditions de précipitation voisines des conditions normales : en diluant le réactif au tiers ou au dixième de sa valeur normale. Il pourra arriver que dans ces conditions le précipité complexe d'iodomercurate d'alcaloïdes non seulement change de composition mais même *ne se produise plus* du fait de la dilution.

Nous pensons ne pouvoir mieux faire que de reproduire ici les termes propres du mémoire de DEBREUILLE précisant les conditions d'emploi de la méthode limite :

« Nous avons recherché pour chaque préparation le « mode opératoire donnant les meilleurs résultats ; d'une « façon générale, on emploie, pour dissoudre les extraits, « de l'eau chlorhydrique à 1 cm3 pour cent. Pour les « teintures, on évapore au bain-marie jusqu'à consistance « d'extrait mou et reprend le résidu comme s'il s'agissait « d'un extrait.

« En opérant ainsi il suffit, pour obtenir un filtrat « clair, après la première addition de réactif, de repasser

« sur le filtre les premières parties du liquide qui s'écoule. « Il ne reste plus ensuite qu'à ajouter dans le filtrat « quelques gouttes de réactif et à observer s'il se forme « un nouveau précipité. Il y a lieu, pour qu'un léger pré- « cipité ou même un louche ne passent pas inaperçus « de toujours observer le tube à quelque distance d'un « fond noir et à contre-jour.

Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 16 gr. % dans l'extrait de noix vomique :

Dissoudre 0 gr. 10 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 9 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0017).

Essai garantissant un minimum d'alcoïdes d'environ 2 gr. 50 ‰ dans la teinture de noix vomique :

Evaporer au bain-marie 5 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 7 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient de précipitation : 0,0017).

Essai garantissant un minimum d'alcoïdes d'environ 4 gr. ‰ dans les gouttes amères de Baumé :

Evaporer au bain-marie 5 gr. de gouttes et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 2 cm³ %. Ajouter 12 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0015).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 3 gr. 50 ‰ dans l'extrait fluide de quinquina :*

Délayer 1 gr. d'extrait dans 5 cm3 d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 3 cm³ de réactif Codex (non dilué) et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif (Coefficient moyen de précipitation : 0,011).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ* 6 *gr.* % *dans l'extrait mou de quinquina rouge* :

« Dissoudre 1 gr. d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 5 cm³ de réactif Codex (non dilué) et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,011).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ* 12 *gr.* % *dans l'extrait sec de quinquina jaune* :

« Dissoudre 0 gr. 50 d'extrait dans 10 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 5 cm³ de réactif Codex (non dilué) et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,011).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ* 5 *gr.* ‰ *dans la teinture de quinquina* :

« Evaporer au bain-marie 3 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 13 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0011).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ* 0 *gr.* 20 % *dans le sirop de quinquina* :

« Mélanger 5 gr. de sirop avec 15 cm³ d'eau. Ajouter 8 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0012).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ* 8 *gr.* % *dans l'extrait d'ipéca* :

« Dissoudre 0 gr. 20 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 10 cm³ 5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,00145).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 1 gr. 50 ‰ dans la teinture d'ipéca* :

« Evaporer au bain-marie 10 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 10 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,00145).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr. 80 ‰ dans le sirop d'ipéca* :

« Mélanger 10 gr. de sirop d'ipéca avec 20 cm³ d'eau. Ajouter 7 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0011).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 3 gr. ‰ dans l'extrait fluide de coca* :

« Mélanger 1 gr. d'extrait avec 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 6 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,00045).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 1 gr. % dans l'extrait d'aconit* :

« Dissoudre 1 gr. d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0023).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr. 50 ‰ dans la teinture d'aconit* :

« Evaporer au bain-marie 20 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 4 cm³ 5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0021).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 2 gr. 50 % dans l'extrait de belladone* :

« Dissoudre 0 gr. 50 d'extrait dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 7 cm³ 5 de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0015).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 0 gr. 50 ‰ dans la teinture de belladone* :

« Evaporer au bain-marie 20 gr. de teinture et dissoudre le résidu dans 5 cm³ d'eau chlorhydrique à 1 cm³ %. Ajouter 4 cm³ de réactif dilué et agiter. Après quelques instants de contact, filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0023).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 20 gr. % dans l'extrait d'opium* :

« Dissoudre 0 gr. 20 d'extrait dans 20 cm³ d'eau de chaux et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par quelques gouttes de solution d'acide chlorhydrique à 4 % et ajouter 7 cm³ 5 de réactif dilué. Agiter et filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0024).

« *Essai garantissant un minimum d'alcaloïdes d'environ 1 gr. % dans la teinture d'opium* :

« Evaporer au bain-marie 4 gr. de teinture, dissoudre le résidu dans 20 cm³ d'eau de chaux et filtrer. Prélever 10 cm³ de la solution filtrée, acidifier par quelques gouttes de solution d'acide chlorhydrique à 4 % et ajouter 7 cm³ 5 de réactif dilué. Agiter et filtrer. Le filtrat doit précipiter par une nouvelle addition de réactif. (Coefficient moyen de précipitation : 0,0024). »

Transformation de la méthode limite en méthode par excès

On doit à Maricq une technique de dosage par l'iodomercurate de potassium en solution neutre. L'auteur opère en présence d'un excès de réactif précipitant. Après fil-

tration l'excès d'iodomercurate est dosé par une technique électrométrique dérivée de la méthode de Personne qui sert pour le dosage des iodures alcalins. Rappelons que par cette méthode l'iodure de potassium, par exemple, est titré par une solution de bichlorure de mercure, selon la réaction $4\ KI + HgCl^2 = HgI^2 2KI + 2KCl$.

En faisant couler la solution de bichlorure de mercure dans la burette, dans la solution d'iodure alcalin prise dans le bécher, il se forme d'abord le complexe iodomercurate de potassium parfaitement bien défini et le terme de la réaction est donné par le léger louche rosé (puis précipité), produit par l'iodure mercurique HgI^2. On opère en solution alcoolique voisine de 12°, afin de diminuer la solubilité de l'iodure mercurique.

Maricq a retenu de cette technique la seconde partie ; partant d'une solution d'iodomercurate, il précipite HgI^2 par le bichlorure de mercure. Cette réaction est possible d'abord en raison de la solubilité de HgI^2 2KI, en outre par l'appréciation du terme de la réaction par une méthode électrométrique : le dosage se fait dans un bécher où coule la solution $HgCl^2$ contenue dans la burette et on observe la tension d'une électrode de mercure (platine recouvert de mercure par voie électrolytique) par rapport à l'électrode normale KCl. On ne se préoccupe pas de l'apparition d'un louche ou d'un précipité : la courbe représentative de la tension en fonction des centimètres cubes de réactif est un S. Le point d'inflexion marque le terme de la réaction.

Maricq a employé des réactifs spéciaux. La solution d'iodo-mercurate est sans excès d'iodure de potassium. La précipitation se fait en milieu neutre en présence d'un léger excès d'iodure mercurique pulvérisé. Le tube fermé par un bouchon de caoutchouc est agité mécaniquement. D'abord il se forme un louche laiteux qui floculе et le complexe alcaloïdique aggloméré en gros caillots flottant à la surface en raison de bulles d'air adhérentes se sépare d'une liqueur limpide. On filtre. On titre l'iodo-mercurate de potassium de la liqueur en milieu acide par la méthode électrométrique en présence de 1 cc. d'acide azotique.

Maricq a montré que pour la morphine en particulier la précipitation quantitative totale ne peut se faire qu'en milieu exempt d'iodure alcalin. Cependant la méthode li-

mite n'exigeant pas une précision aussi grande, nous avons préféré, pour des raisons de stabilité du réactif et de commodité de sa préparation, nous en tenir au réactif de Mayer du Codex.

Le coefficient *n* par lequel il faut multiplier les centimètres cubes de solution de chlorure mercurique destiné au titrage est déterminé expérimentalement par des solutions d'alcaloïdes purs prises dans les mêmes conditions.

En ce qui concerne la morphine particulièrement étudiée par Maricq, il y a une parfaite proportionnalité dans la précipitation entre 10 et 30 mgr de morphine ; en outre, on retrouve le coefficient *n* théoriquement obtenu d'après le poids moléculaire de la morphine pure.

Le coefficient *n* peut en effet être prévu d'après les recherches de Franjon et Blanc. Dans un travail très complet et très soigné, ces auteurs représentant par A un alcaloïde monobasique ont trouvé les formes de combinaisons suivantes :

1) $(HgI^2)^2$ A HI
2) (HgI^2) A HI
3) $(HgI^2)^3$ $(A\ HI)^2$
4) (HgI^2) $(A\ HI)^2$

Ce sont des complexes iodomercuriques d'iodhydrates d'alcaloïdes dans lesquels les proportions relatives de ces deux molécules dépendent de la nature de l'alcaloïde et des conditions de la précipitation.

Maricq a démontré qu'en ce qui concerne le titrage mercurimétrique par le bichlorure de mercure décrit plus haut, l'iode de HgI^2 seul est titrable. L'iode de l'iodhydrate d'alcaloïde est inaccessible, il n'intervient donc pas dans le dosage par excès.

D'autre part, la connaissance des coefficients relatifs de combinaison des éléments du complexe permet de prévoir et de calculer le coefficient expérimental *n* qui relie l'iodhydrate à l'alcaloïde.

Mais les conditions de la précipitation doivent être très soigneusement observées ; par exemple un excès d'iodure alcalin intervient beaucoup dans le dosage quand il s'agit de très faibles quantités d'alcaloïdes.

La précipitation totale et quantitative de la morphine par le réactif iodomercurique sans iodure de potassium en excès, pourrait donc être dans le cas de microdosages de l'ordre de 10 milligrammes de morphine et au-dessous, un perfectionnement intéressant de la méthode que nous avons employée. Pour la morphine, il n'est pas nécessaire de mettre un excès d'iodure mercurique, au moment de la précipitation ; on évite ainsi l'emploi d'un réactif précieux.

Voici, pour mémoire et cependant sans que nous ayions jugé utile de l'employer, la technique de préparation du réactif iodomercurique sans iodure alcalin libre, d'après Maricq (1).

« On dissout dans 100 cc. d'eau distillée récemment bouillie et refroidie à la température ambiante 4.150 gr. (0,025 molgr.) d'iodure potassique pur et anhydre, et l'on ajoute un léger excès soit 6 gr. (théorie 5,68 gr.), d'iodure mercurique pur ; on agite pendant quelques minutes, on dilue à un litre dans un matras jaugé et l'on abandonne au repos pendant une nuit. On filtre alors sur papier sec pour séparer l'excès d'iodure mercurique. »

En conclusion de cette étude générale, nous dirons donc que la méthode de précipitation limite avec le réactif de Mayer et Valzer que nous avons employée peut convenir, comme nous allons le montrer, à des contrôles de préparations du Codex opiacées, en particulier au contrôle du laudanum de Sydenham. Elle suffit à la pratique pharmaceutique courante.

Elle peut être perfectionnée et permettre des contrôles plus fins et avec des précautions et des appareillages délicats, elle peut s'adapter à de véritables semi-microdosages.

Nous n'entreprendrons pas ici de décrire la technique et les applications de la Méthode mercurométrique de Ionesco-Matiu qui nous entraînerait beaucoup trop loin et nous écarterait trop de notre sujet.

(1) c. f. page 29 de la Thèse.

CHAPITRE II

DÉTAIL DE LA TECHNIQUE PAR APPROXIMATIONS SUCCESSIVES

A l'article « Extrait d'Opium » (*a*), la pharmacopée française prescrit un essai basé sur le pouvoir précipitant de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée, employé comme réactif.

La liqueur extractive contient 0,20 gr. d'extrait d'opium dans 20 cc. d'eau de chaux ; on filtre ; on prélève 10 cc. de solution contenant ainsi 20 milligrammes de morphine.

On acidifie par une solution d'HCl officinal à 4 % ; les conditions de la précipitation se rapprochent donc du réactif de Brucke.

En ajoutant 7,5 cc. de réactif Iodomercurique dilué la précipitation doit être incomplète (teneur inférieure à 18) ; le filtrat doit reprécipiter par le réactif.

En ajoutant 9 cc. de réactif, la précipitation doit être totale (teneur inférieure à 21,5).

1 cc. de réactif précipite en moyenne 2,4 mgr. d'alcaloïde.

Remarquons qu'à juste titre, le Codex ne donne pas à ce chiffre une valeur absolue ; c'est qu'en effet, comme nous l'avons vu, les conditions de la précipitation selon le Ph du milieu influencent les propriétés du réactif iodomer-

(*a*) c. f. Codex 1937, pp. 381.

curique qui peut précipiter plus ou moins bien tel ou tel alcaloïde et précipiter ou non les albumines.

Il y a là, on le conçoit, une cause d'indétermination qu'il ne faut pas perdre de vue et qui influe sur la qualité de la méthode de précipitation.

Nous nous sommes proposé d'établir pour l'opium et les préparations opiacées une technique de dosage de la morphine par approximations successives.

Nous précipitons successivement des solutions aqueuses, en milieu légèrement chlorhydrique et non alcoolique, dérivées de préparations opiacées. La dose de réactif iodomercurique est choisie croissante de façon à saisir le point où la précipitation d'abord incomplète devient totale.

Rappelons la préparation de l'iodomercurate en solution neutre diluée (*a*).

1° Iodomercurate de Potassium en solution neutre. Solution aqueuse d'iodure double de mercure et de potassium.

Dans une fiole jaugée de cinq cents centimètres cubes, faites dissoudre vingt-cinq grammes d'iodure de potassium et six grammes soixante-dix-sept centigrammes de chlorure mercurique dans deux cent cinquante grammes environ d'eau distillée. Lorsque la dissolution sera achevée, complétez avec de l'eau distillée le volume de cinq cents centimètres cubes.

2° Iodomercurate de Potassium en solution neutre diluée au dixième.

Mélangez dix centimètres cubes d'iodomercurate de potassium en solution neutre et quatre-vingt-dix centimètres cubes d'eau distillée.

Rappelons que les bonnes conditions de précipitation du réactif dilué correspondent à 2 mgr. de morphine par centimètre cube de réactif, en milieu faiblement chlorhydrique.

Pour séparer la liqueur du précipité, nous avons choisi la centrifugation. Le mélange placé dans le tube de la centrifuge est traité à la main d'une manière continue pendant deux minutes puis centrifugé à 12.000 tours-minute.

Nous avons employé une centrifugeuse Paul Couprie

avec rhéostat, tournant au maximum à douze mille tours-minute.

Au bout de cinq minutes de centrifugation, le culot est bien rassemblé ; on décante le liquide clair et on effectue un nouvel essai de précipitation : elle peut être positive ou négative. Bien entendu le coefficient de solubilité de l'iodomercurate de morphine intervient, mais il est le même si les essais de précipitation sont bien conduits, et portent sur de petits intervalles de concentration autour de la précipitation limite. Cette condition est aisée à remplir puisque notre technique est une technique de contrôle pour des préparations galéniques dont le titre est prévisible.

CHAPITRE III

ESSAIS

I. — Dosage de la morphine totale.

Nous avons mis en jeu une extraction par la soude de préférence à l'extraction par la chaux.

Le mélange contient :

Opium pulvérisé	2 gr.
NaOH N	10 cc.
Eau distillée	88 cc.

Nous laissons macérer 12 heures avec fréquentes agitations. Nous filtrons. La solution S_1 obtenue correspond à 20 mgr. de poudre d'opium par centimètre cube, donc à 2 mgr. de morphine.

Nous faisons les essais suivants :

Solution S_1	5 cc.
HCl N (à réaction acide)	1 cc.
Iodomercurate dilué	5 cc.

On apte 2 minutes ; on centrifuge, la liqueur claire précipite par le réactif.

Solution S_1	5 cc.
H Cl N	1 cc.
Iodomercurate dilué	5,5 cc.

La liqueur claire après aptation et centrifugation ne précipite plus par l'iodomercurate dilué. Nous vérifions.

Calculs. — Sachant que 2.4 mgr. de morphine correspondent à 1 cc. de réactif iodomercurique dilué, nous avons, pour :

5 cc. de réactif : 12 mgr. de morphine,

et pour :

5,5 cc. de réactif : 13,2 mgr. de morphine.

Le titre de l'opium en morphine totale est donc compris entre 12 et 13,2 %.

Il est très aisé de serrer la question de plus près en mesurant, avec toute la précision désirable, 5, 5,1 5.2 53. 5,4, ... cc. de réactif iodomercurique. On peut d'ailleurs sans erreur notable ajouter aux 5 cc. de la pipette, deux gouttes par dixième de centimètre cube supplémentaire. Le titre cherché se place expérimentalement entre 5 centimètres cubes de réactif iodomercurique (précipitation incomplète), et 5.3 centimètres cubes (précipitation totale avec excès de réactif).

Le titre t donné par la méthode par approximation successive est donc :

12, inférieur à t inférieur à 12,72.

L'écart, ou erreur absolue, est donc de 0,72. La précision de la mesure, ou erreur relative, est donc :

$$\frac{0,72}{12} = 5\ \%.$$

II. — Dosage de la morphine soluble dans l'eau.

Nous préparons le mélange suivant :

Opium pulvérisé	2 gr.
Eau distillée	30 cc.

Nous laissons macérer douze heures. Nous décantons. Au marc, nous ajoutons 30 cc. d'eau distillée, nous laissons macérer douze heures, décantons et ajoutons le liquide au produit de la première macération.

Nous effectuons avec le marc et 30 cc. d'eau distillée une troisième macération dans les mêmes conditions. Nous réunissons les liquides d'épuisement et y ajoutons 10 cc. de NaOH N/1. Nous agitons de temps en temps pendant une heure. Nous filtrons et obtenons la solution S2 dont

un centimètre cube correspond à 0 gr. 02 d'opium mis en œuvre.

Par approximations successives, nous arrivons aux essais limites suivants :

2° 5 cc. de solution S_2.
HCl N/I n quant. suffis. à réaction acide (1 cc. environ),
4,5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat précipite par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

1° 5 cc. de solution S_2,
HCl N/I quant. s. à réaction acide (1 cc. environ),
5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat ne précipite plus par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Calculs. — 1 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée précipite 0,0024 gr. de morphine base.

4 cc.,5 correspondent à : $0{,}0024 \times 4{,}5 = 0{,}0108$ gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_2.

Ce qui correspond à un titre de :

$$0{,}0108 \times 1000 = 10{,}8\ \%$$ de morphine.

5 cc. correspondent : $0{,}0024 \times 5 = 0{,}012$ gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_2.

Ce qui correspond à un titre de :

$$0{,}012 \times 1000 = 12\ \%$$ de morphine.

D'après cet essai, le titre en morphine soluble de l'opium essayé est dans les limites suivantes :

1 — supérieur à 10,8 %,
2 — inférieur ou égal à 12 %.

Application de la méthode au Laudanum de Sydenham

Nous pesons exactement 25 grammes du laudanum titré précédemment, que nous portons au bain-marie bouillant jusqu'à complète élimination de l'alcool. Nous faisons passer le résidu dans une fiole jaugée de 100 cc. et nous y ajoutons :

NaOH N/1 10 cc.
Eau distillée q. suff. 100 cc.

Nous agitons de temps en temps pendant une heure, puis filtrons. Nous obtenons une solution S_3 dont un centimètre cube correspond à 0,25 gr. de laudanum.

Par approximations successives, nous arrivons aux essais limites suivants :

1° 5 cc. de solution S_3,
HCl N/I qs. réaction acide (1 cc. environ),
5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat précipite par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

2° 5 cc. de solution S_3,
HCl N/I qs. réaction acide (1 cc. environ),
5,5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat ne précipite plus par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Calculs.

1 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée précipite 0,0024 gr. de morphine base.

5 cc. correspondent à : $0{,}0024 \times 5 = 0.012$ de morphine dans la prise d'essai de 5 centimètres cubes de S_3.

Ce qui correspond à un titre de :

$0{,}012 \times 80 = 0{,}96$ % de morphine.

5,5 cc. correspondent à : 0,0024 × 5,5 = 0,0132 de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_3.

Ce qui correspond à un titre de :

0,0132 × 80 = 1,056 % de morphine.

D'après cet essai, le titre en morphine du laudanum essayé est dans les limites suivantes :

1 — supérieur à 0,96 %,

2 — inférieur ou égal à 1.056 %.

Application de la méthode à l'extrait d'opium

Il nous a semblé nécessaire, pour compléter ces essais, d'appliquer notre principe au dosage de l'extrait d'opium.

Partant d'un extrait préparé avec l'opium étudié, nous avons obtenu les résultats suivants :

I. — Dosage par le procédé du Codex 1937 :

21,9 % — 22,2 % — 22,4 %.

Les erreurs absolues sont :

22,2 — 22,9 = 0,3

22,4 — 22,2 = 0,2, soit une erreur relative de

$$\frac{0,2}{22,2} = \frac{1}{100.}$$

L'erreur relative par la méthode de dosage du Codex est de 1 % ; celle par approximation successive a été trouvée égale à 5 %.

II. — Dosage par approximations successives :

Nous pesons exactement 1 gr. d'extrait d'opium et nous effectuons la solution suivante :

Extrait d'opium	1 gr.
NaOH N	10 cc.
Eau distillée	90 cc.

Nous agitons jusqu'à dissolution de l'extrait, puis de temps en temps pendant une heure. Nous filtrons et obtenons une solution S_4 dont 1 cc. correspond à 0,01 gr. de l'extrait.

Par approximations successives. nous arrivons aux essais limites suivants :

1° 5 cc. de solution S_4.

HCl N/ qs. réaction acide (1 cc. environ) ;

4,5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat précipite par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

2° 5 cc. de solution S_4,

HCl N/ qs. réaction acide (1 cc. environ),

5 cc. iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons. Le décantat ne précipite pas par addition d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Calculs.

1 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée précipite 0,0024 gr. de morphine base.

4 cc., 5 correspondent à : $0{,}0024 \times 4{,}5 = 0{,}0108$ gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_4.

Ce qui correspond à un titre de :

$0{,}0108 \times 2000 = 21{,}6$ % de morphine.

5 cc. correspondent à : $0.0024 \times 5 = 0{,}012$ gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_4.

Ce qui correspond à un titre de :

$0{,}012 \times 2000 = 24$ % de morphine.

D'après cet essai, le titre en morphine de l'extrait d'opium essayé est dans les limites suivantes :

1 — supérieur à 21,6 %.

2 — inférieur ou égal à 24 %.

Conclusions

Groupons les résultats obtenus, exprimés en morphine anhydre, dans le tableau suivant :

RESULTATS EN %

	Morphine totale	Morphine soluble	Lauda-num	Extrait d'opium
1° Méthode du Codex 1937.	12,0	11,7	1	21,9
	12,2	12	1,02	22,1
	12,5	12	1,05	22,4
2° Méthode des appr. succes. Supér. à..	12	10,8	0,96	21,6
2° Méthode des appr. succes. Infér. à. .	12,72	12	1,056	24

Nous constatons que les titres obtenus par le dosage du Codex 1937 se trouvent bien dans les limites données par la méthode des approximations successives. Cette méthode simple et rapide donne une précision suffisante dans la pratique quand le pharmacien doit vérifier ses produits et ne possède pas le temps matériel d'effectuer les dosages du Codex qui sont très longs.

TROISIEME PARTIE

DOSAGES PAR L'IODOMERCURATE DE POTASSIUM EN SOLUTION NEUTRE DILUÉE

Méthode Volumétrique

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DE LA TECHNIQUE

Dosage volumétrique de la morphine par l'iodomercurate de potasse en solution neutre diluée.

Observations préliminaires

Considérant nos résultats précédents, nous avons cherché la possibilité de donner au dosage rapide par approximations successives une précision analogue à celle du dosage volumétrique du Codex 1937.

Rappelons le dosage de la morphine dans l'opium officinal, dans le Codex 1937, page 613 :

1° *Détermination de la perte de poids par dessiccation.* — Pesez exactement une prise d'essai voisine de 1 gr. d'opium, dans un flacon taré munie d'un bouchon de verre, portez à l'étuve pendant deux heures à 105° ; pesez ;

portez à nouveau à l'étuve, jusqu'à ce que la perte de poids entre deux pesées successives ne soit pas supérieure à 0 g. 005. Calculez le pourcentage, soit F.

2° *Détermination de l'extrait aqueux calcique.* — Broyez dans un mortier 1 g. d'opium pesés exactement avec 1 g. d'hydroxyde de calcium et 10 cm³ d'eau, de façon à obtenir un mélange homogène. Diluez avec encore 10 cm³ d'eau, et laissez le mélange en contact pendant 15 minutes, en agitant fréquemment. Puis faites passer le mélange dans un petit ballon préalablement taré, et rincez le mortier au moyen d'une faible quantité d'eau ; ajouter de l'eau jusqu'à ce que le poids du contenu du ballon soit exactement de 45 gr. : bouchez le ballon et agitez fortement, sans arrêt, pendant 30 minutes. Versez alors le contenu du ballon sur un entonnoir en verre poreux, de façon à obtenir un liquide limpide ; laissez d'abord l'écoulement libre, puis exercez une dépression aussi faible que possible. Pesez exactement 3 gr. du filtrat dans un vase taré, et évaporez à l'étuve à 105°, jusqu'à ce que la perte de poids, entre deux pesées successives, après une heure de séchage, ne soit pas supérieure à 0 g. 003.

Soit « M » le poids du résidu, la teneur en extrait aqueux calcique de 100 g. d'opium sera calculée d'après la formule suivante :

$$\text{Extrait E} = \frac{(1000 + F)\ M}{3 - M}$$

3° *Dosage de la morphine.* — Prélevez 25 gr. du filtrat ci-dessus, ajoutez 2 cm³, 5 d'alcool à 90° et 12 cm3, 5 d'éther. Bouchez la fiole, remuez les liquides et ajoutez 1 g. de chlorure d'ammonium en agitant le mélange. Agitez énergiquement cinq minutes et ensuite fréquemment pendant une demi-heure. Laissez reposer le mélange dans la fiole bouchée pendant 24 heures. Agitez pour détacher la morphine précipitée et versez le contenu de la fiole aussi complètement que possible sur un filtre en verre poreux. Le liquide est filtré avec l'aide du vide. Lavez la fiole et le précipité avec 3 cm³ d'éther, puis de la même façon avec chaque fois 3 cm³ d'eau saturée de morphine

et d'éther jusqu'à ce que le filtrat, acidifié par l'acide azotique, ne donne plus de précipité par l'azotate d'argent.

Le filtre en verre contenant la morphine et la fiole sont séchés à 103-105° pendant une demi-heure.

Ajoutez dans la fiole 10 cm³ d'alcool méthylique pour dissoudre les cristaux de morphine qui peuvent y rester et portez à l'ébullition ; versez le liquide chaud sur le filtre pour dissoudre la plus grande partie de la morphine.

Filtrez à l'aide du vide et répétez deux fois cette opération en employant chaque fois 10 cm³ d'alcool méthylique. Avec une petite pissette contenant de l'alcool méthylique chaud, dissolvez tous les dépôts de morphine pouvant rester sur les parois de l'entonnoir et le tube inférieur.

Au liquide alcoolique limpide (ou rendu limpide par un léger chauffage pour le cas où un peu de morphine aurait précipité), ajoutez cinq à dix gouttes de rouge de méthyle (R). Titrez avec la solution décinormale d'acide chlorhydrique jusqu'à teinte légèrement orange. Diluez avec 120 cm³ d'eau fraîchement bouillie et refroidie, ce qui fait virer au jaune la teinte de la solution, terminez le titrage par addition de solution décinormale d'acide chlorhydrique jusqu'à ce que le liquide se teinte légèrement en rouge.

Soit « A » le chiffre trouvé en centimètres cubes, ajoutez une unité à ce chiffre comme coefficient de correction pour la morphine restée en solution.

Teneur pour cent en morphine de l'opium essayé :

$$(1)\quad \frac{(1000 + E + F)\ (A + 1)}{100}\ (0{,}114)$$

Teneur pour cent en morphine de l'opium desséché :

$$(2)\quad \frac{(1000 + E + F)\ (A + 1)}{100 - F}\ (0{,}114)$$

Nous avons observé les faits suivants :

1° En présence d'un excès d'iodate de potasse et en milieu acide, l'iodomercurate de potasse se comporte comme l'iodure de potassium. Ce dernier libère son iode d'après la réaction suivante :

$5\ KI + IO^3K + 6\ HCl$ donne : $6\ KCl + 3\ I^2 + 3\ H^2O$

Pour six atomes d'iode libérés, cinq proviennent de l'iodure de potassium et un de l'iodate, et en présence d'un excès d'iodate et d'acide la quantité d'iode libérée est proportionnelle à la quantité d'iodure de potassium mise en œuvre.

2° Le chloroforme dissout très bien l'iode sans se charger des autres principes colorants existant dans l'opium et les préparations opiacées.

Pour vérifier l'identité de réaction entre l'iodure de potassium et l'iodomercurate de potasse nous avons opéré ainsi qu'il suit :

Avec de l'iodure de potassium de même origine que celui qui nous a servi à préparer l'iodomercurate de potassium, nous préparons une solution d'iodure de potassium à 0 gr. 50 % ; l'iodomercurate de potasse en solution neutre diluée renfermant 0 gr. 50 % d'iodure de potassium d'après son mode de préparation.

Nous effectuons ensuite les essais suivants :

1° Dans une ampoule à décantation, nous mesurons :
10 cc. de la solution d'iodure de potassium à 0 g. 50 % ;
10 cc. d'une solution d'iodate de potassium à 0 g. 50 % ;
10 cc. de HCl N/10.

Nous agitons pour bien mélanger. L'iode se libère. Nous ajoutons 50 centimètres cubes de chloroforme et agitons vigoureusement quelques minutes, puis, après repos, décantons le chloroforme.

Nous titrons l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement le chloroforme jusqu'à décoloration complète de ce dernier.

Soit n cc. d'hyposulfite de soude N/20 nécessaire. Nous avons alors :

1 litre hypo. N/20 correspond à $\frac{12,7}{7}$ = 6 gr. 35 d'iode
1 cc. — — — — 0,00635 d'iode
n cc. — — — — 0,00635 x n gr. d'iode libéré

La prise d'essai de 10 centimètres cubes de solution d'iodure de potassium à 0 gr 50 % en a fourni les 5/6 : $\frac{0{,}00635 \times n \times 5}{6}$ = Ce qui correspond à un titre : $\frac{0{,}00635 \times n \times 5}{6} \times 100$ d'iode par litre dans la solution d'iodure de potassium à 0,50 gr. %.

Nous avons obtenu pour n les valeurs :

7 cc. 1 7 cc, 2 7 cc, 2

La valeur moyenne 7,2 nous donne un titre de 3,82 d'iode par litre dans la solution d'iodure de potassium à 5 %, c'est-à-dire 76,4 % d'iode dans KI, alors que le rapport du poids atomique de l'iode au poids moléculaire de KI est de 76,5. La concordance est donc excellente.

2° — Nous avons opéré de la même façon avec 10 cc d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée ; Nous avons obtenu pour n les valeurs :

7 cc 7 cc 1 7 cc 2

La valeur moyenne 7,1 nous donne un titre de 3 gr. 75 d'iode par litre dans l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Remarques.

L'iodure de potassium cristallisé Codex renferme 76,45% d'iode ; donc, théoriquement, l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée et la solution d'iodure de potassium à 0 gr. 50 doivent renfermer :

$$\frac{76{,}35}{20} = 3\,\text{gr. } 82 \text{ d'iode par litre.}$$

L'écart est donc de : $3{,}82 - 3{,}75 = 0{,}07$ soit $\frac{7}{350} = \frac{1}{50}$ voisin de 2 % ce qui est de l'ordre des erreurs volumétriques.

Ces résultats vérifient l'identité de réaction de l'iodure de potassium et de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée en présence d'un excès d'iodate de potasse et d'acide ; et le mercure n'intervient pas dans la réaction.

CHAPITRE II

TECHNIQUE VOLUMÉTRIQUE PROPOSÉE

Considérant d'une part les conditions de précipitation de la morphine par l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée, conditions établies pour la méthode des approximations successives ; considérant d'autre part la possibilité de doser volumétriquement l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée avec une précision suffisante, nous proposons la technique suivante pour doser la morphine dans l'opium et les préparations opiacées :

a) Effectuer sur l'iodomercurate de potasse neutre en solution diluée l'essai exposé précédemment page 54, soit N cc de solution d'hyposulfite de soude N/20 nécessaire pour décolorer le chloroforme décanté ;

b) Préparer à partir de l'opium ou de la préparation opiacée à doser une solution sodique renfermant un titre voisin de 0,002 gr. de morphine par centimètre cube, et filtrer pour éliminer les autres alcaloïdes : soit la solution Sd.

Cette préparation a été établie pour le dosage par approximations successives dans le chapitre précédent.

c) Effectuer l'essai suivant :

Mesurer exactement :

10 cc de la solution à précipiter Sd
10 cc HCl N/10
20 cc d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée. Ce qui fait un total de 40 cc. Agiter quelques minutes et centrifuger.

d) Dans une ampoule à décantation mesurer exactement :

20 cc du décantat précédent qui correspondent à une prise d'essai de 5 cc de la solution Sd et 10 cc d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

10 c de solution d'iodate de potassium à 0,50 gr. %

10 cc HCl N/10

Agiter pour bien mélanger, l'iode de l'iodomercurate de potassium en excès est libéré. Ajouter 50 centimètres cubes de chloroforme et agiter vigoureusement quelques minutes, puis après repos décanter le chloroforme.

Titrer l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement le chloroforme jusqu'à décoloration complète de ce dernier. Soit n cc. d'hyposulfite de soude N/20 utilisés.

Calculs. — N cc. d'hyposulfite de soude N 20 correspondent à 10 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée ; n cc. d'hyposulfite de soude N/20 correspondent à :

$\frac{10 \times n}{N}$ = X cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée. La précipitation de la morphine a donc consommé :

10 — X = Y cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée pour une prise d'essai de 5 cc. de la solution Sd.

Ces Y cc. correspondent à :

0,0021 × Y gr. de morphine dans les 5 cc. de la prise d'essai.

Connaissant le titre en opium de la solution Sd, on obtient facilement le titre en morphine de l'opium ou de la préparation opiacée mis en œuvre.

Effectuons par cette méthode les essais faits précédemment à partir de l'opium.

CHAPITRE III

ESSAIS

Dosage de la Morphine totale

A titre d'exemple, nous exposerons entièrement la méthode pour cet essai.

1° *Titrage de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.*

Dans une ampoule à décantation nous mesurons :

10 cc. de solution d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée ;
10 cc. de solution d'iodate de potassium à 0,50 gr. %.
10 cc. de HCl N/10.

Nous agitons pour bien mélanger, l'iode est libéré.

Nous ajoutons *cinquante* centimètres cubes de chloroforme et agitons vigoureusement quelques minutes, puis décantons après repos.

Nous titrons l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement ; il faut N = 7 cc. 1 d'hyposulfite de soude N/20 pour la décoloration complète (résultat moyen obtenu précédemment).

2° *Nous préparons la solution suivante renfermant environ 0,002 gr. de morphine par centimètre cube.*

(Solution S_1, page 32).

Opium pulvérisé	2 gr.
Na OH N/1	10 cc.
Eau distillée	90 cc.

Nous laissons macérer douze heures en agitant fréquemment. Nous filtrons, nous avons une solution S_1 dont 1 centimètre cube correspond à 0,02 gr. de poudre d'opium mis en œuvre.

Nous mesurons exactement :

10 cc. de la solution S_1,

10 cc. HCl N/10,

20 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

Soit un total de 40 centimètres cubes.

Nous agitons quelques minutes et centrifugeons.

Dans une ampoule à décantation, nous mesurons exactement :

20 cc. de décantat (qui correspondent à 5 cc. de S_1 et 10 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée).

10 cc. de solution d'iodate de potassium à 0,50 gr. %,

10 cc. HCl N/10.

Nous agitons pour bien mélanger, l'iode de l'iodomercurate en excès est libéré. Nous ajoutons 50 centimètres cubes de chloroforme et agitons vigoureusement quelques minutes, puis, après repos, décantons le chloroforme.

Nous titrons l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement le chloroforme jusqu'à décoloration complète de ce dernier ; il faut n = 3,5 cc. d'hyposulfite de soude N/20 pour cette décoloration.

Calculs.

7 cc, 1 d'hyposulfite de soude N/20 correspondent à 10 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée ;

3 cc, 5 correspondent à $\frac{10 \times 3,5}{7,1} = 4,92$ cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée. La précipitation de la morphine a donc exigé :

10 — 4,9 = 5,1 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

0,0024 × 5,1 = 0,01224 gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de solution S_1.

5 cc. de la solution S_1 correspondent à :

0,02 × 5 = 0 gr. 10 d'opium.

Nous avons donc un titre de :

0,01224 × 1000 = 12,24 % de morphine totale dans l'opium essayé.

Résultats obtenus : 12,24 % — 12,36 % — 12,69 %.

Soit une valeur moyenne de 12,43 % et des erreurs relatives de 1 % et 2 % pour les résultats extrêmes.

Dosage de la morphine soluble.

1° Le titrage de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée n'est pas modifié.

N = 7 cc.,1 d'hyposulfite de soude N/20.

2° Nous préparons la solution S_2 (voir page 34). Puis nous opérons selon la technique générale exposée précédemment page 43.

Nous obtenons : n = 3,6 cc. hyposulfite de soude N/20.

Ces 3,6 cc. d'hyposulfite de soude N/20 correspondent à :

$\frac{10 \times 3,6}{7,1}$ = 5 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

La précipitation de la morphine a donc consommé :

10 — 5 = 5 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

0,0024 × 5 = 0,012 gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_2 ; soit 0,10 gr. d'opium.

Nous obtenons ainsi un titre de :

0,012 × 1000 = 12 % de morphine soluble dans l'opium.

Résultats obtenus : 11,32 % — 12 % — 12,36 %.

Soit des erreurs relatives de 2 %.

Application au dosage du Laudanum de Sydenham

1° Le titrage de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée n'est pas modifié

$N = 7$ cc. d'hyposulfite de soude N 20 :

2° Nous préparons la solution S_3 page 46. Nous opérons selon la technique générale exposée, page 54.

Nous obtenons $n = 3$ cc. 2 d'hyposulfite de soude N 20.

Ces 3 cc. 3 d'hyposulfite de soude N 20 correspondent à $\frac{10 \times 3,3}{7,1} = 4$ cc. 6 d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée. La précipitation de la morphine a donc consommé :

$10 - 4,6 = 5$ cc.. 4 d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

$0,0024 \times 5,4 = 0,01296$ de morphine dans la prise de 5 cc. de S_3 : soit 1 gr. 25 de laudanum

Nous obtenons ainsi un titre de :

$0,0129 \times 80 = 1,036$ % de morphine dans le laudanum.

Résultats obtenus : 0,98 % — 1,03 % — 1,06 %

Soit des erreurs relatives de 3 % et 5 %.

Application à l'extrait d'opium

1° Le titrage de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée n'est pas modifié

$N = 7$ cc., 1 d'hyposulfite de soude N 20.

2° Nous préparons la solution S_4 page 47. Nous opérons selon la technique générale exposée page 54.

Nous obtenons : $n = 3,9$ cc d'hyposulfite de soude N 20

Ces 3 cc.9 d'hyposulfite de soude N 20 correspondent à $\frac{10 \times 3,9}{7,1} = 5,49$ cc d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée

La précipitation de la morphine a donc consommé :

10 — 5,49 = 4,51 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

0,0024 × 4,51 = 0,01082 gr. de morphine dans la prise d'essai de 5 cc. de S_4, soit : 0,05 gr. d'extrait.

Nous obtenons ainsi un titre de :

0,01082 × 2000 = 21,64 % de morphine dans l'extrait.

Résultats obtenus :

21,64 % — 21,16 % — 21,98 % — 23,32 %

Tableau comparatif des résultats obtenus, exprimés en morphine anhydre ci-dessous :

Tableau comparatif

RESULTATS EN %

	Morphine totale	Morphine soluble	Lauda-num	Extrait d'opium
1°				
Méthode du Codex 1937.	12	11,7	1	21,9
	12,2	12	1,02	22,2
	12,5	12	1,05	22,4
Précision.	4	2	5	2
2°				
Méthode des appr. succes.	Supér. à..	12	10,8	0,96	21,6
	Infér. à. .	12,72	12	1,056	24
Précision.		5	10	10	10
3°		12	11,32	0,98	21,26
Méthode volumétrique proposée		12,36	12	1,04	21,98
		12,69	12,36	1,06	23,32
Précision.		6	8	7	8

Conclusions

Nous constatons que si la méthode du Codex conduit à des écarts donnant une précision moyenne de 3 % ; la méthode par approximations successives n'est pas susceptible d'une précision supérieure à 10 % ; la méthode

volumétrique dérivée des iodomercurates donne une précision moyenne de 7 % ; pratiquement intermédiaire entre les deux précédentes méthodes.

Nous en concluons que la méthode volumétrique basée sur la précipitation par les iodomercurates, si elle n'est pas aussi précise que celle du Codex est cependant bien meilleure que celle des approximations successives. Elle est, par contre, bien plus rapide que la méthode du Codex.

QUATRIEME PARTIE

GÉNÉRALISATION DE LA MÉTHODE VOLUMÉTRIQUE PROPOSÉE

L'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée est un réactif précipitant général des alcaloïdes.

La technique que nous avons exposée pour le dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées doit pouvoir s'appliquer pour le titrage des drogues et préparations galéniques dont le principe à doser est précipitable par ce réactif. Il suffira de respecter la condition suivante :

La liqueur dans laquelle s'effectue la précipitation doit renfermer le principe à doser sous un pourcentage voisin du coefficient moyen de précipitation donné par le Codex 1937 du réactif vis-à-vis de ce principe.

APPLICATIONS

Applications au titrage de l'extrait de Belladone

A) Titrage de l'extrait de Belladone.

Au Codex 1937, l'extrait de Belladonne doit renfermer 2 gr. 50 % d'alcaloïdes totaux exprimés en atropine, le coefficient moyen de précipitation de l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée étant de 0,0015 par centimètre cube.

1° Nous titrons l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée par l'hyposulfite de soude N/20 comme précédemment (page 54) :

N = 7 cc. d'hyposulfite de soude N/20.

2° Nous préparons la solution suivante :

1 gr. 25 d'extrait de belladone,
20 cc. HCl N/1,
30 cc. d'eau distillée.

Nous agitons jusqu'à dissolution de l'extrait et de temps en temps pendant une heure. Nous obtenons une solution dont 10 cc. renferment 0 gr. 25 d'extrait.

Nous mesurons ensuite :

20 cc. de la solution précédente,
20 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée ;

soit un total de 40 centimètres cubes. Nous agitons quelques minutes et centrifugeons.

Dans une ampoule à décantation, nous mesurons :

20 cc. du décantat (correspondant à 0 gr. 25 d'extrait et 10 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée) ;
10 cc. de solution d'iodate de potassium à 0,50 gr. %,
10 cc. de HCl N/10.

Nous agitons pour bien mélanger, l'iode du réactif en excès est libéré. Nous ajoutons 50 centimètres cubes de chloroforme et agitons vigoureusement. Après repos, nous décantons. Nous titrons l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement le chloroforme jusqu'à décoloration de ce dernier.

n = 4 cc. d'hyposulfite de soude N/20 sont nécessaires.

Ils correspondent à :

$\frac{10 \times 4}{7}$ = 5,71 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

La précipitation des alcaloïdes a donc consommé :

10 — 5,71 = 4,29 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

0,0015 × 4,29 = 0,006435 d'alcaloïdes totaux exprimés en atropine dans 0 gr. 25 d'extrait. Nous obtenons un titre de :

0,006435 × 400 = 2,57 % d'alcaloïdes totaux exprimés en atropine pour l'extrait.

Résultats obtenus : 2,49 % — 2,57 % — 2,74 %, soit une valeur moyenne de 2,6 % et des erreurs relatives de 1 % et 2 %.

La méthode de dosage du Codex 1937 nous donne pour le même extrait le résultat suivant : 2,60 %.

B) Application au titrage de l'extrait de quinquina rouge.

Au Codex 1937, l'extrait de quinquina rouge doit contenir au moins 8 % d'alcaloïdes totaux, le coefficient moyen de précipitation par l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée étant de 0,011 par centimètre cube.

1° Nous titrons l'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée par l'hyposulfite de soude N/20 comme précédemment (page 54).

N = 7 cc. d'hyposulfite de soude N/20.

2° Nous préparons la solution suivante :

2 gr. 50 d'extrait de Quinquina,
20 cc. de HCl N/1,
30 cc. d'eau distillée.

Nous agitons jusqu'à dissolution de l'extrait et de temps en temps pendant une heure. Nous obtenons une solution dont 10 cc. renferme 0 gr. 50 d'extrait.

Nous mesurons ensuite :

20 cc. de la solution précédente,

20 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée,

soit un total de 40 centimètres cubes. Nous agitons quelques minutes et centrifugeons.

Dans une ampoule à décantation, nous mesurons :

20 cc. du décantat (correspondant à 0,50 gr. d'extrait et 10 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée),

10 cc. de solution d'iodate de potassium à 0,50 %,

10 cc. HCl N/10.

Nous agitons pour bien mélanger, l'iode du réactif en excès est libéré. Nous ajoutons 50 centimètres cubes de chloroforme et agitons vigoureusement. Après repos, nous décantons. Nous titrons l'iode dissous dans le chloroforme par une solution d'hyposulfite de soude N/20 que nous ajoutons lentement en agitant énergiquement le chloroforme jusqu'à décoloration de ce dernier.

n = 4 cc., 3 d'hyposulfite de soude N/20 sont nécessaires. Ils correspondent à :

$\frac{10 \times 4,3}{7}$ = 6,13 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée.

La précipitation des alcaloïdes a donc consommé :

10 — 6,13 = 3,87 cc. d'iodomercurate de potassium en solution neutre diluée qui correspondent à :

0,011 × 3,87 = 0,04257 d'alcaloïdes totaux dans 0,50 gr. d'extrait.

Nous obtenons ainsi un titre de :

0,04257 × 200 = 8,59 % d'alcaloïdes totaux pour l'extrait.

Résultats obtenus : 8,18 % — 88,59 % — 8,80 %, soit une valeur moyenne de 8,52 % et des erreurs relatives de 5 %.

La méthode de dosage du Codex 1937 nous donne pour le même extrait les résultats suivants :

8,70 % et 8,5 %, soit des erreurs relatives de 3 %.

Conclusions

Nous avons exposé dans cette partie les observations qui sont à l'origine de la méthode volumétrique que nous proposons. L'analogie de réaction des iodures et des iodomercurates vis-à-vis des iodates ouvre certainement en chimie quantitative aux iodomercurates des possibilités similaires à celles des iodures. La méthode volumétrique que nous proposons en est une et nous allons montrer qu'elle-même ouvre le terrain à de nouvelles possibilités très intéressantes au point de vue pratique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous ne prétendons pas ici critiquer ou bouleverser les techniques de dosage de la morphine dans l'opium préconisées dans le Codex 1937. Ces techniques employées depuis de longues années ont fait leurs preuves : elles conduisent à des résultats parfaitement réguliers et comparables à eux-mêmes. Le technicien des grandes drogueries d'approvisionnement aura le devoir strict de s'y conformer.

Le pharmacien d'officine ne fabrique pas en général les médicaments dérivés de l'opium. *Il lui suffira donc d'exercer un contrôle.* Pour cela les techniques rigoureuses ne sont pas nécessaires. On peut admettre que même pour des préparations héroïques aussi actives que les dérivés de l'opium, les prescriptions des médecins ne sont pas calculées par ces derniers à mieux que 10 % près (et le plus souvent beaucoup moins, le médecin se contentant de rester bien en deçà de la dose toxique).

Toute technique de contrôle du titre en morphine exacte à 10 % près peut donc légitimement être employée : c'est le cas pour la méthode par approximations successives (susceptible d'ailleurs d'amélioration). La méthode volumétrique à l'iodomercurate augmente la précision qui atteint 7 % et se rapproche de la technique du Codex (4 % d'erreur relative).

Nous avons mis l'accent sur la difficulté pratique de satisfaire pour l'opium aux deux conditions posées par le Codex et montré que la première (titre de 10 % de morphine) peut être trouvée, à coup sûr, dans les opiums standardisés du commerce officinal de la drogue, titre qui reste stable pendant bien des années.

Nous pensons avoir fait œuvre utile en étendant aux drogues héroïques les techniques d'approximations préconisées dans le premier Tome du Codex 1937 pour l'appréciation de la pureté des réactifs par microréactions faites avec des solutions étalons pour la détermination des quantités limites d'impuretés : contrôles utiles dans la pratique, mais qui ne peuvent jamais prétendre à la rigueur d'un dosage conduit selon les méthodes classiques volumétriques ou pondérales.

BIBLIOGRAPHIE

ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits pharmaceutiques. Compte rendu du 9e Congrès international de Pharmacie. *Bulletin de la Société de Pharmacie*, Paris, 1900, p. 45.

ANDRÉ et LEULIER. — Les Opiums de commerce et la définition du Codex. *Journ. Ph. et Ch.* 1911 (7), 3, p. 162.

ANNETT et SEN. — D'après Astruc : Traité de Pharmacie galénique, 2e édition, p. 270.

ASNALOGLOU. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Annales de Chimie analytique*, 1904, t. 9, p. 464.

BAGGERGAAD. — Titrage de la morphine par le rouge de méthyle. *Bulletin de la Société de Chimie*, 1925, t. 38, p. 1380.

BARRAL. — Précis d'analyse chimique qualitative.

BARTHE et DUFILHO. — Dosage des alcaloïdes totaux de l'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1925, p. 95 et 165.

— Dosage Volumétrique des alcaloïdes de l'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1925, p. 170.

BERGOUZI et BISCARO. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Annales de Chimie Analytique*, 1900, t. V, p. 194.

BONHOURE. — A propos du dosage de la morphine dans l'opium d'après la méthode de la Pharmacopée française. *Journ. Ph. et Ch.*, 1929 (8), 10, p. 442.

— Du dosage de la morphine dans l'opium. Thèse Pharmacie Lyon 1929.

British Pharmacopeia, édition 1914. Opium, p. 278.

CAMOUS. — L'extrait d'opium. *Union Pharmaceutique*, 1907, p. 233.

CARLES. — Un faux opium de Smyrne. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. IV, p. 343.

CHALMETA. — Sur l'unification de la préparation du laudanum de Sydenham. *Bull. Sc. pharm.* 1932, 39, p. 278.

LE CHANG FU. — *Le Chandoo*. Thèse Pharmacie Strasbourg, 1940.

COLLARD. — L'opium et les préparations opiacées dans les différentes pharmacopées. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Montpellier, 1913.

DEBOURDEAUX. — Dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées. *Bull. des Sc. Pharm.* 1910, p. 382, et *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. IV, p. 12, 65, 105.

— Sur la poudre d'opium et sa conservation. *Journal Pharmacie et Chimie*, 1912 (7), t. VI, p. 491.

— Sur l'opium et ses préparations. *Journ. Ph. et Ch.* 1926 (8), t. III, p. 10.

R. DEBREUILLE. — Procédé rapide de *dosage limite* des alcaloïdes dans les préparations du Codex. Thèse Pharm. Paris, 1927.

R. DEBREUILLE. — *Bull. de Pharmacie* 30 ; 1928, p. 169.

DEVAUX. — Note sur les essais d'opium. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1902, p. 205 et 332.

DIETRICH. — Contribution à l'étude de l'opium. *Pharm. Centrahl.*, 1886, p. 529.

DOMERGUE. — Les teintures alcooliques de la pharmacopée française. *Thèse de Pharmacien Supérieur*. Paris 1892, p. 25.

DUFAU. — Compte rendu des travaux de la Société de Pharmacie de Paris. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1911 (7), t. III, p. 184.

W. DULIÈRE. — Dosage rapide de l'extrait fluide de quinquina. *Annales de Pharmacie de Renwez*, Louvain 1907 ; 13, pp. 51 et 52.

FORGET. — La teinture d'opium. *Répertoire de Pharmacie*, 1905, t. XVII, p. 534.

FRANÇON et BLANC. — Méthode de préparation des iodomercurates d'alcaloïdes à l'état cristallisé. — *Bull. de Chim. Fr.* 1922 31, pp. 1208 et 1304.

FOUILLOUZE. — Chimie qualitative et quantitative appliquée, p. 284.

GORIS et CHALMETA. — Sur l'extrait aqueux d'opium. *Bulletin des Sciences Pharm.* 1931, t. XXXVIII, p. 465.

GRANVAL et LAJOUX. — Dosage de la morphine dans l'opium et les principales préparations opiacées. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1897, t. V, p. 153.

GRIMBERT. — Sur le laudanum de Sydenham. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1910 (7), t. III, p. 105.

GUÉRY. — Contribution à l'étude de l'opium et des préparations opiacées du Codex. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*. Lille 1911.

GUIGUES. — Les opiums manipulés. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905 (6), t. XXII, p. 103.

JARDILLIER. — Contribution à l'étude de l'opium et des préparations opiacées du Codex. Imprim. Nouvelle, Amiens 1931.

JALVIS. — Etude comparée de la préparation et du dosage des teintures de drogues héroïques d'après les diverses pharmacopées. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Bordeaux 1912.

LECLÈRE. — Note sur le dosage de la morphine par le procédé du Codex. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1913, t. VII, p. 521.

LEGER. — Note sur l'essai des drogues simples. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1903, t. XVII, p. 553.

LESTRA, JOURDAIN et VAN MOORLEGHEM. — Opium officinal et préparations opiacées. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, n° 11, novembre 1936.

LOOF. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Apot. Ztg.*, 1896, t. XI, p. 192.

MANSEAU. — Sur l'élixir parégorique. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1908, t. XLVIII, p. 166.

— Sur les formules de médicaments à base d'opium inscrites au nouveau Codex. *Bulletin Sc. Pharm. de Bordeaux*, 1909, t. XLIX, p. 168-172.

L. MARICQ. — Contribution expérimentale à l'étude de la volumétrie potentiométrique. Thèse Pharmacie Bruxelles, 1931.

MARICQ. — L'électrotitrimétrie des iodomercurates. *Bull. de Chim. Belg.*, 1929, 38. — 259.

MASSON. — Sur les opiums manipulés. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, t. XXI, p. 529.

MAGENDIE. — Procédé pratique et rapide de dosage de la morphine dans les préparations du Codex. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Bordeaux, 1926, et *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1927, p. 157.

PANCIER. — L'opium et les préparations opiacées du Codex 1908, *Bull. Sc. Pharm.* 1911, XVIII, p. 449.

PANCIER et JARDILLIER. — Sur la préparation du laudanum de Sydenham. *Bull. Sc. Pharm.* 1932, t. XXXIX, p. 156.

PETIT. — Sur le dosage de l'opium. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1905, t. XXI, p. 107.

Ph. U. S. A. — Dixième revision décennale, 1926.

PHILIP ASHER. — Assay of opium and its preparations. *Am. Journ. Ph.*, Philadelphie, 1906, t. LXXVIII, p. 262-267.

PICARD. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Bull. Sc. Pharm.* 1906, t. XIII, p. 419.

— Contribution à l'étude du dosage de la morphine dans l'opium. *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Lyon 1906.

STEVENS. — Standardisation internationale de l'opium et de ses préparations. *Ph. Journ.* Londres, 1923, t. CXI, p. 110.

THOMS. — Ueber Mohnbau und Opium Gewinnung, *Ber. d. d. Pharm. Gesellschaft*. Berlin 1907, t. XVII, p. 1, 60.

TRIFON UGARTE. — Nouvelle méthode pratique et rapide pour le dosage de la morphine dans les opiums et quelques préparations opiacées. *Journ. Ph. et Ch.* 1921 (7), t. XXIII, p. 129.

VALENTI. — Dosage de la morphine dans l'opium. *Journ. Ph.* Trieste 1904, p. 289.

WOLFANG WEICHARDT et HERMANN STADLINGER. — Ueber Opium Toxine. *Biochem. Zeitschrift*, 1907, t. CXI, p. 431-438.

YVON. — Les Préparations opiacées d'après les décisions de la Conférence de Bruxelles. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1907, t. XXVI, p. 337.

ZENDER. — La question de l'opium. J.-B. Baillière, éditeur, Paris, 1929.

Pharmacopée Allemande,
— Belge,
— Britannique,
— Française,
— Helvétique.

MATÉRIEL

Ampoules à décantation.

Balance de précision.

Burettes de Mohr.

Centrifugeuse électrique.

Erlenmeyers.

Filtres porcelaine pour filtration sous vide.

Pipettes graduées et à deux traits.

Trompe à vide.

Vases à précipiter.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. — Objet de notre étude 9

PREMIERE PARTIE

Contrôle d'un opium officinal et préparations opiacées 13

CHAPITRE PREMIER. — *Historique* 13

Composition et variabilité de l'opium. — Normes du Codex. — Propriétés de la morphine, ses solubilités. — La morphine dans l'opium. — Rappel général des techniques de dosage.

CHAPITRE II. — *Les préparations galéniques dérivées de l'opium* 19

Classification des préparations galéniques de l'opium. — Définition de l'opium officinal du Codex et de l'opium titré. — Essais. — Application au Laudanum de Sydenham.

DEUXIEME PARTIE

Dosage par l'Iodomercurate de Potassium en solution neutre diluée. — Méthode par approximations successives 27

CHAPITRE PREMIER. — *Généralités sur la précipitation* 27

La méthode limite. — Transformation de la méthode limite en méthode par excès.

CHAPITRE II. — *Détail de la technique par approximations successives* 39

Le réactif. — La technique opératoire.

CHAPITRE III. — *Essais* 43
Dosage de la morphine totale. — Dosage de la morphine soluble. — Essai du Laudanum de Sydenham. — Essai de l'extrait d'opium.

Conclusions 49

TROISIEME PARTIE

Dosages par l'Iodomercurate de Potassium en solution neutre diluée. Méthode volumétrique . . . 51

CHAPITRE PREMIER. — *Exposé de la technique* . . . 51
La méthode du Codex 1937 pour le dosage de la morphine. — Observations et essais : Iodure sur Iodate ; Iodomercurate sur Iodate.

CHAPITRE II. — *Technique volumétrique proposée* . 57
Etalonnage de l'Iodomercurate. — Mise en solution de la morphine. — Contact avec l'Iodomercurate en excès. — Titrage volumétrique de l'excès d'iodomercurate.

CHAPITRE III. — *Essais* 59
Dosage de la morphine totale. — Dosage de la morphine soluble. — Essai du Laudanum de Sydenham. — Essai de l'Extrait d'opium.

Conclusions 64

QUATRIEME PARTIE

Généralisation de la méthode volumétrique proposée. 65

Applications 65
Titrage de l'extrait de Belladone. — Titrage de l'extrait de quinquina rouge.

Conclusions 69

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 71

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 73

MATÉRIEL UTILISÉ 77

V» : Clermont-Ferrand, le 16 février 1944.

Le Président du Jury :
Charles LAPP.

VU ET APPROUVÉ :

Clermont-Ferrand, le 18 février 1944.

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie :

Pour le Doyen :
L'Assesseur :
Y. VOLMAR.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Clermont-Ferrand, le 25 février 1944.

Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
André FORSTER.